

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 14 SEP 2004

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 35 449.2

Anmeldetag: 02. August 2003

Anmelder/Inhaber: Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen/DE

Erstanmelder: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
51368 Leverkusen/DE

Bezeichnung: Bicyclische Indolinsulfonamid-Derivate

IPC: C 07 D, A 61 K

BEST AVAILABLE COPY

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 27. Mai 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

Wallner

Bicyclische Indolinsulfonamid-Derivate

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue bicyclische Indolinsulfonamid-Derivate,
5 Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als potente PPAR-delta aktivierende Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose und koronaren Herzkrankheiten.

10 Trotz vielfacher Therapieerfolge bleiben koronare Herzkrankheiten (KHK) ein ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit. Während die Behandlung mit Statinen durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase sehr erfolgreich die Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin senkt und dieses zu einer signifikanten Senkung der Mortalität von Risikopatienten führt, so fehlen heute überzeugende Behandlungsstrategien zur
15 Therapie von Patienten mit ungünstigem HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnis und/oder einer Hypertriglyceridämie.

Fibrate stellen heute die einzige Therapieform für Patienten dieser Risikogruppen dar. Sie wirken als schwache Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten
20 Rezeptors (PPAR)-alpha (*Nature* 1990, 347, 645-50). Ein Nachteil von bisher zugelassenen Fibraten ist ihre nur schwache Interaktion mit dem Rezeptor, die zu hohen Tagesdosen und deutlichen Nebenwirkungen führt.

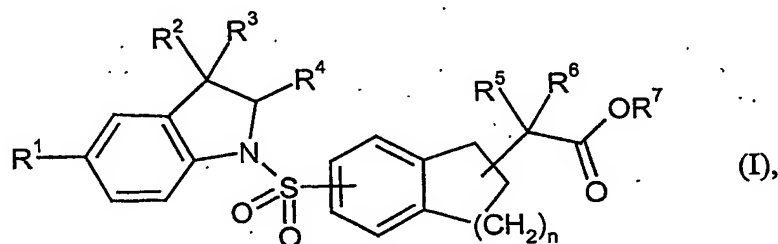
Für den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR)-delta (*Mol. Endocrinol.*
25 1992, 6, 1634-41) weisen erste pharmakologische Befunde in Tiermodellen darauf hin, dass potente PPAR-delta-Agonisten ebenfalls zu einer Verbesserung des HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnisses und der Hypertriglyceridämie führen können.

In der WO 00/23407 werden PPAR-Modulatoren zur Behandlung von Obesitas,
30 Atherosklerose und/oder Diabetes offenbart. In der WO 93/15051 und EP 636 608-A1 werden 1-Benzolsulfonyl-1,3-dihydroindol-2-on-Derivate als Vasopressin- und/

oder Oxytocin-Antagonisten zur Behandlung verschiedener Erkrankungen beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als PPAR-delta-Modulatoren eingesetzt werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C_1-C_6) -Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Amino, (C_1-C_6) -Acylamino, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylamino substituiert sein können,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen,

5 R^7 für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

und

10 n für die Zahl 1 oder 2 steht,

und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

15 Im Rahmen der Erfindung bedeutet in der Definition von R^7 eine hydrolysierbare Gruppe eine Gruppe, die insbesondere im Körper zu einer Umwandlung der $-C(O)OR^7$ -Gruppierung in die entsprechende Carbonsäure (R^7 = Wasserstoff) führt. Solche Gruppen sind beispielhaft und vorzugsweise: Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl, die jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkoxy, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonylamino oder (C_1-C_6) -Alkanoyloxy substituiert sind, oder insbesondere (C_1-C_4) -Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino oder (C_1-C_4) -Alkanoyloxy substituiert ist.

25

(C_1-C_6) -Alkyl und (C_1-C_4) -Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl.

30

(C₃-C₈)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

5 (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und tert.-Butoxy.

10 (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.
15 Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl und tert.-Butoxy-carbonyl.

20 (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl-amino und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-amino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonyl-amino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl-amino, Ethoxy-carbonyl-amino, n-Propoxy-carbonyl-amino und tert.-Butoxy-carbonyl-amino.

25 (C₁-C₆)-Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.
30 Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl und n-Hexanoyl.

(C₁-C₆)-Alkanoyloxy und (C₁-C₄)-Alkanoyloxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyrox, i-Butyrox, Pivaloxy, n-Hexanoyloxy.

Mono-(C₁-C₆)-Alkylamino und Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und tert.-Butylamino.

Di-(C₁-C₆)-Alkylamino und Di-(C₁-C₄)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-tert.-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino.

(C₁-C₆)-Acylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoyl-Substituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Acylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

(C₁-C₆)-Alkylsulfonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten), der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryl-Reste mit bis zu zwei Stickstoffatomen wie beispielsweise Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methan-
10 sulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erd-
15 alkalische Salze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ für Phenyl steht, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl,
30 (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methylsulfonyl, Acetyl,

Propionyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino, Acetylamino, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann,

5 R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

15 R⁷ für Wasserstoff steht,

und

n für die Zahl 1 oder 2 steht.

20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ für Phenyl steht, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

25 R² für Methyl steht,

R³ für Methyl steht,

30 oder

R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften Cyclopentan- oder Cyclohexan-Ring bilden,

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^5 und R^6 jeweils für Wasserstoff stehen,

R^7 für Wasserstoff steht,

und

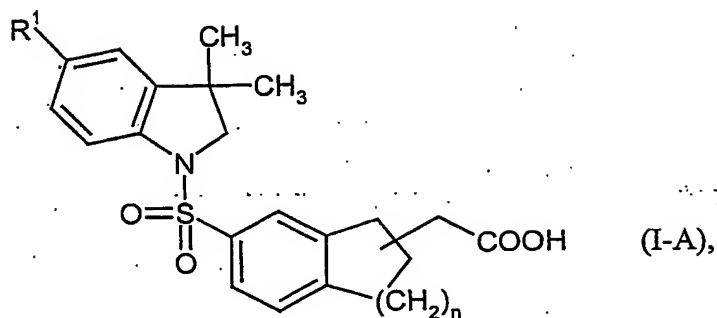
n für die Zahl 1 oder 2 steht.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I-A)



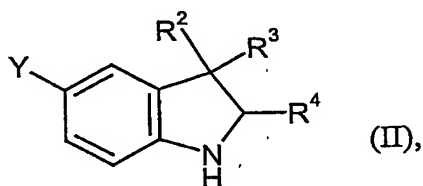
in welcher

R^1 für Phenyl steht, das durch Fluor, Chlor oder Trifluormethyl substituiert ist,

und

n für die Zahl 1 oder 2 steht.

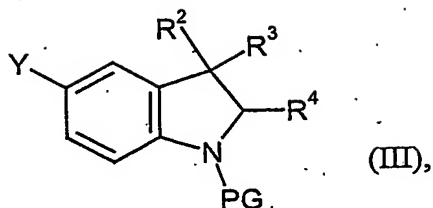
Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (I-A) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



in welcher R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

Y für Chlor oder Brom steht,

zunächst nach literaturüblichen Methoden in Verbindungen der Formel (III)

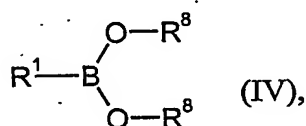


in welcher Y, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

5 PG für eine geeignete Amino-Schutzgruppe, vorzugsweise für 4-Nitrophenyl-sulfonyl steht,

überführt, diese dann in einer Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der Formel (IV)

10



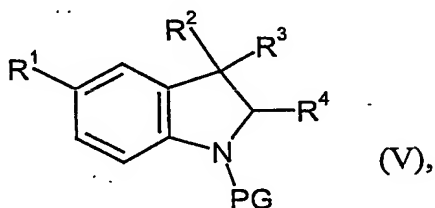
in welcher R¹ die oben angegebene Bedeutung hat und

15

R⁸ für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine CH₂CH₂- oder C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-Brücke bilden,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base zu Verbindungen der Formel (V)

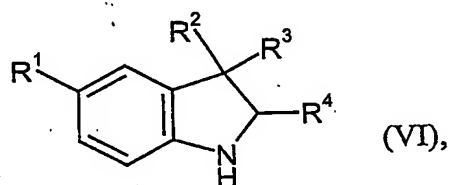
20



in welcher PG, R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt [vgl. z.B. W. Hahnfeld, M. Jung, *Pharmazie* 1994, 49, 18-20; *idem*, *Liebigs Ann. Chem.* 1994, 59-64], anschließend nach literaturüblichen Methoden die Schutz-

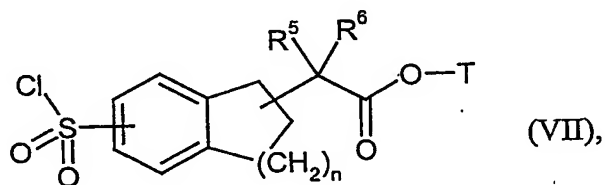
5 gruppe PG zu Verbindungen der Formel (VI)



in welcher R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10.

wieder entfernt, dann mit einer Verbindung der Formel (VII)



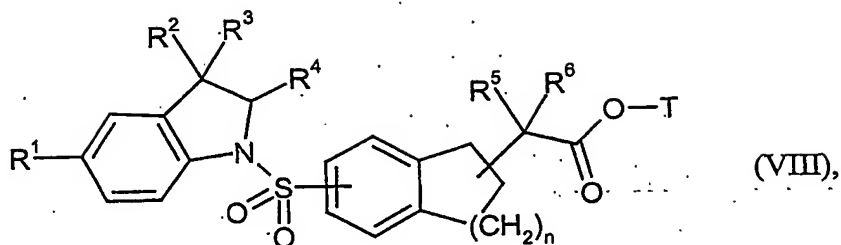
15

in welcher R⁵, R⁶ und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben und

T für Benzyl oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

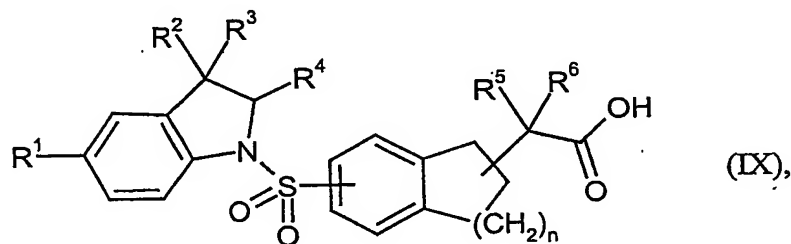
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base in Verbindungen der Formel

20 (VIII)



in welcher n , T , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, die Verbindungen der Formel (VIII) dann mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu den entsprechenden Carbonsäuren der Formel (IX)



in welcher n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, gegebenenfalls diese Carbonsäuren (IX) nach bekannten Methoden zur Veresterung weiter zu Verbindungen der Formel (I) modifiziert,

und die resultierenden Verbindungen der Formel (IX) bzw. (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (III) + (IV) \rightarrow (V) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder

Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Toluol, Dimethylformamid oder Acetonitril.

Als Basen für den Verfahrensschritt (III) + (IV) \rightarrow (V) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkaliphosphate wie Natrium- oder Kaliumphosphat, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt sind Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Kaliumphosphat.

15

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 2 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (III) eingesetzt.

20

Geeignete Palladium-Katalysatoren für den Verfahrensschritt (III) + (IV) \rightarrow (V) sind bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium(II)-Verbindungen, die präformiert eingesetzt werden, wie beispielsweise [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]palladium(II)-chlorid, Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), oder die in situ aus einer geeigneten Palladiumquelle wie beispielsweise Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) und einem geeigneten Phosphinliganden erzeugt werden können.

25

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +120°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

30

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VI) + (VII) \rightarrow (VIII) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, N-Methylpyrrolidinon oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Dichlormethan oder Tetrahydrofuran.

Als Basen für den Verfahrensschritt (VI) + (VII) \rightarrow (VIII) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt sind Aminbasen wie Triethylamin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin, gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen (ca. 10 mol-%) von 4-N,N-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2.5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VII) eingesetzt.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+75^{\circ}\text{C}$. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VIII) \rightarrow (IX) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder

Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, N-Methylpyrrolidinon oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Alkohole wie Methanol oder Ethanol und deren Gemische mit Tetrahydrofuran.

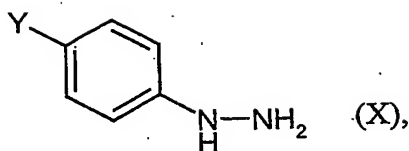
Als Basen für den Verfahrensschritt (VIII) → (IX) eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Besonders bevorzugt sind Lithium- oder Natriumhydroxid.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VIII) eingesetzt.

Als Säuren für den Verfahrensschritt (VIII) → (IX) eignen sich die üblichen anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure, oder Carbonsäuren wie Trifluoressigsäure.

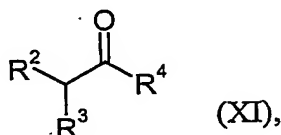
Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +30°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen der Formel (X)



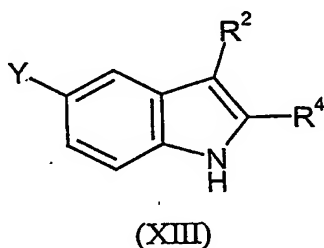
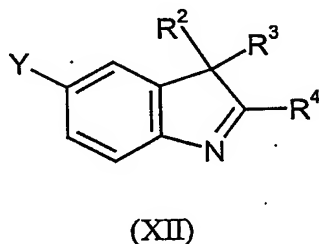
in welcher Y die oben angegebene Bedeutung hat,

- 5 in Gegenwart einer Säure oder Lewis-Säure, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, mit einer Verbindung der Formel (XI)



- 10 in welcher R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

im Fall, dass R^2 und R^3 in (XI) beide ungleich Wasserstoff sind, zu Verbindungen der Formel (XII) bzw. im Fall, dass R^3 in (XI) für Wasserstoff steht, zu Verbindungen der Formel (XIII)



in welchen Y und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 20 umsetzt und die Verbindungen der Formel (XII) bzw. (XIII) dann mit Hilfe eines Bor-, Aluminium- oder Siliciumhydrids, wie beispielsweise Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, oder durch Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten

Katalysators, wie beispielsweise Raney-Nickel, reduziert [für die Verfahrensschritte (X) + (XI) \rightarrow (XII) \rightarrow (II) vgl. z.B. P.E. Maligres, I. Houpis, K. Rossen, A. Molina, J. Sager, V. Upadhyay, K.M. Wells, R.A. Reamer, J.E. Lynch, D. Askin, R.P. Volante, P.J. Reider, *Tetrahedron* 1997, 53, 10983-10992].

5

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (X) + (XI) \rightarrow (XII) bzw. (XIII) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Es ist auch möglich, die Reaktion ohne Lösungsmittel durchzuführen. Im

15 Fall, dass R^3 für Wasserstoff steht, wird die Reaktion bevorzugt ohne Lösungsmittel zum Produkt (XIII) durchgeführt, im Fall, dass R^2 und R^3 beide ungleich Wasserstoff sind, wird die Reaktion bevorzugt in einem Gemisch aus Toluol und Acetonitril zum Produkt (XII) durchgeführt.

20

Als Säuren für den Verfahrensschritt (X) + (XI) \rightarrow (XII) bzw. (XIII) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure. Alternativ eignen sich auch die

25 üblichen Lewissäuren wie beispielsweise Bortrifluorid, Aluminiumtrichlorid oder Zinkchlorid. Die Säure wird hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (X), eingesetzt. Im Fall, dass R^3 für Wasserstoff steht, wird die Reaktion bevorzugt mit 1 bis 2 Mol Zinkchlorid zum Produkt (XIII), und im Fall, dass R^2 und R^3 beide ungleich Wasserstoff sind, bevorzugt mit 2 bis

30 5 Mol Trifluoressigsäure zum Produkt (XII) durchgeführt.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +250°C. Im Fall, dass R³ für Wasserstoff steht, wird die Reaktion bevorzugt in einem Temperaturbereich von +130°C bis +200°C zum Produkt (XIII) durchgeführt, im Fall, dass R² und R³ beide ungleich Wasserstoff sind, wird die Reaktion bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis +50°C zum Produkt (XII) durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

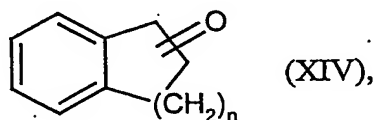
Für den Verfahrensschritt (XII) bzw. (XIII) → (II) geeignete Reduktionsmittel sind Bor-, Aluminium- oder Siliciumhydride, wie beispielsweise Boran, Diboran, Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Triethylsilan, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure oder Lewissäure wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Aluminiumtrichlorid oder Bortrifluorid, oder die Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Platinoxid oder Raney-Nickel. Bevorzugt ist bei Verbindungen der Formel (XIII) die Reduktion unter Verwendung von Natriumcyanoborhydrid; bei Verbindungen der Formel (XII) wird vorzugsweise Natriumborhydrid verwendet.

Geeignete Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (XII) bzw. (XIII) → (II) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril, Essigsäure oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist für die Reduktion der Verbindungen der Formel (XIII) die Verwendung von Essigsäure, die als Säurezusatz zum Reduktionsmittel im großen Überschuss gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Für die Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) wird vorzugsweise ein Gemisch aus Methanol und Toluol/Acetonitril [aus der Umsetzung (X) →

(XII), unter Zusatz von 2 bis 5 Mol Trifluoressigsäure] im Verhältnis 1:1 bis 1:10 verwendet.

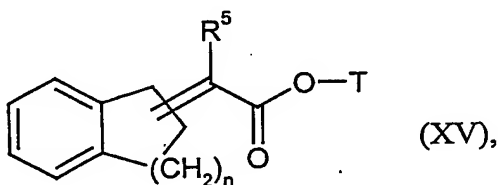
Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C . bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von -10°C bis $+50^{\circ}\text{C}$. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen der Formel (XIV)



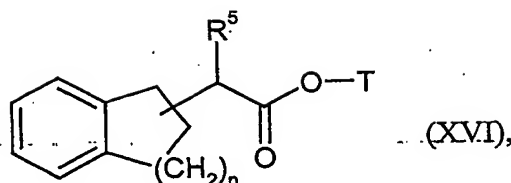
in welcher n die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst in einer Wittig- oder Wittig-Horner-Reaktion [siehe z.B. *J. Heterocycl. Chem.* 1986, 747; *J. Org. Chem.* 1991, 6717] oder über Zinkorganyle [siehe z.B. *J. Amer. Chem. Soc.* 1958, 4360] in Verbindungen der Formel (XV)



in welcher R^5 , n und T jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese dann in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, zu Verbindungen der Formel (XVI)



in welcher R^5 , n und T jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

5

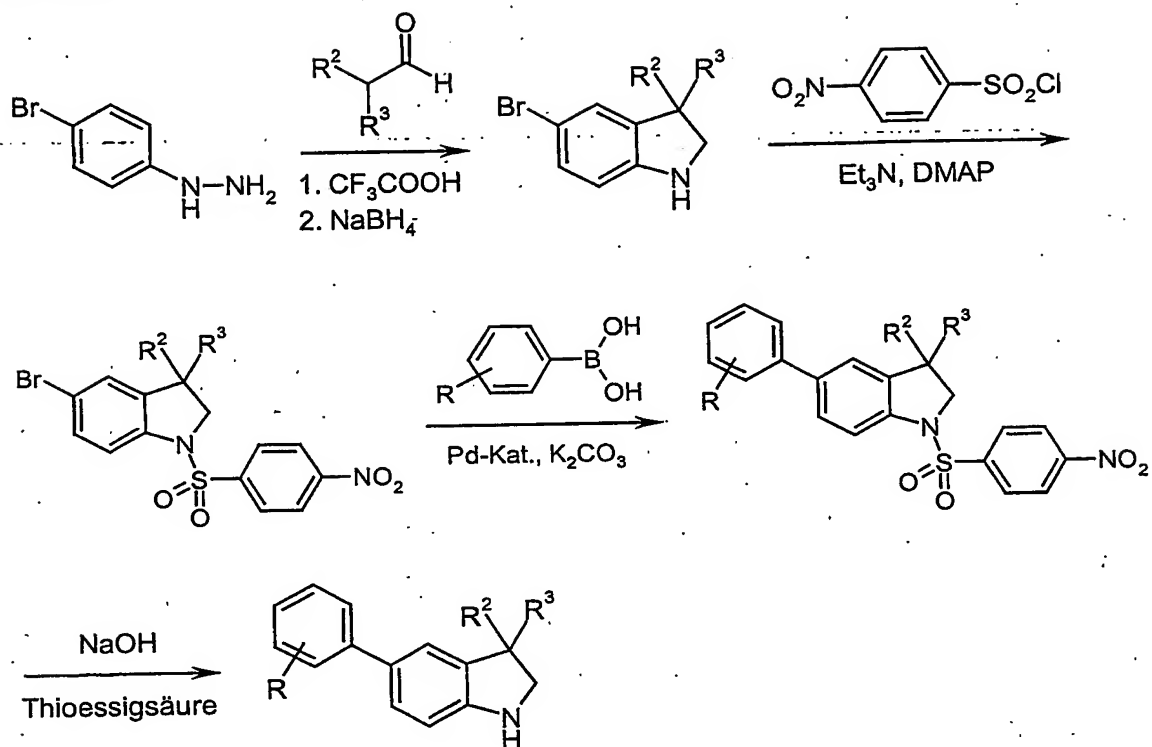
hydriert und abschließend mit Chlorsulfonsäure umgesetzt [vgl. z.B. P.D. Edwards, R.C. Mauger, K.M. Cottrell, F.X. Morris, K.K. Pine, M.A. Sylvester, C.W. Scott, S.T. Furlong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2291-2294].

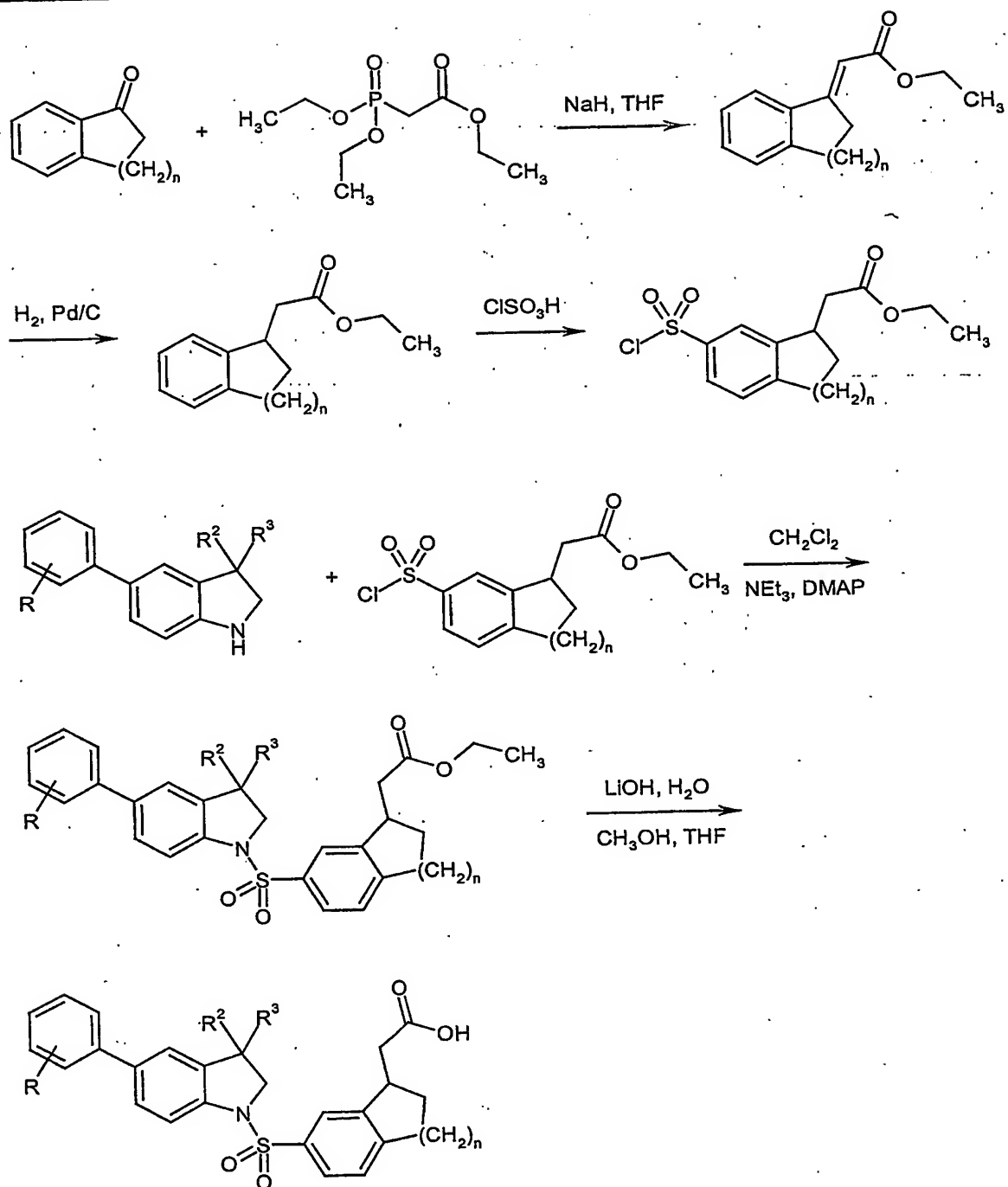
10

Die Verbindungen der Formeln (IV), (X), (XI) und (XIV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch die folgenden Reaktionsschemata 1 und 2 veranschaulicht werden:

Schema 1

Schema 2

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere eignen sie sich zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit, zur Myokardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting. Bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung der Arteriosklerose und Hypercholesterolämie, zur Erhöhung krankhaft niedriger HDL-Spiegel sowie zur Senkung erhöhter Triglycerid- und LDL-Spiegel. Darüber hinaus können sie zur Behandlung von Obesitas, Diabetes, zur Behandlung des metabolischen Syndroms (Glucose-Intoleranz, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und Bluthochdruck infolge von Insulinresistenz), der Leberfibrose und Krebs angewendet werden.

Die neuen Wirkstoffe können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Aldolase-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anoretika, Lipase-Inhibitoren und PPAR- α - und/oder PPAR- γ -Agonisten verabreicht werden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. *in vitro* durch den im Beispielteil beschriebenen Transaktivierungsassay prüfen.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vivo* lässt sich z.B. durch die im Beispielteil beschriebenen Untersuchungen prüfen.

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sub-

lingual, rektal, äußerlich wie z.B. transdermal, oder lokal wie z.B. bei Implantaten oder Stents. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Applikation, beispielsweise als subkutanes Depot, zu nennen. Bevorzugt ist die orale oder parenterale Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0.1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0.5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0.5 bis 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und derglei-

chen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

5 Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0.001 bis 5 mg/kg, bevorzugt von 0.005 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

10 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

CI	chemische Ionisation (bei MS)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran

5

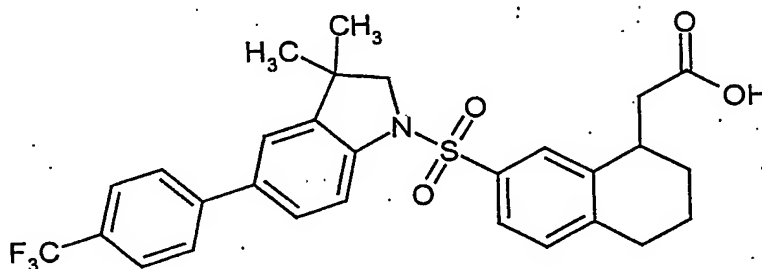
GC-MS-Methode:

Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 µm x 0.25 µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min → 120°C, 16°C/min → 250°C, 30°C/min → 300°C (1.7 min halten).

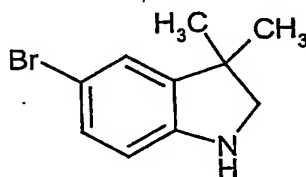
10

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1

[7-({3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinyl]essigsäure

Stufe a):

5-Brom-3,3-dimethylindolin



Ein Gemisch von 45 ml Toluol / Acetonitril (49:1) wird 5 Minuten mit Argon gespült und dann mit 3.00 g (13.4 mmol) 4-Bromphenylhydrazin versetzt. Anschließend fügt man langsam 3.71 ml (48.1 mmol) Trifluoressigsäure zu, wobei darauf geachtet wird, dass die Temperatur 35°C nicht überschreitet. Anschließend hält man die Temperatur auf 35°C und tropft langsam innerhalb von 2 h eine Lösung von 1.05 g (14.6 mmol) iso-Butyraldehyd in 4 ml Toluol / Acetonitril (49:1) zu. Man rührt 4 h bei 35°C und 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird auf -10°C gekühlt, mit 4.0 ml Methanol versetzt und innerhalb von 30 min 819 mg (21.7 mmol) festes Natriumborhydrid in Portionen zugegeben. Dabei darf die Temperatur -2°C nicht überschreiten. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 150 ml einer 6 Gew.-%igen Lösung von Ammoniak in Wasser werden die Phasen getrennt und die

organische Phase wird mit je 1.5 ml Acetonitril und Methanol versetzt. Anschließend wird die organische Phase mit 150 ml einer 15%-igen Lösung von Natriumchlorid in Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird durch 100 g Kieselgel filtriert und zweimal mit je 200 ml Diethylether nachgewaschen. Das organische Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und über 100 g Kieselgel chromatographiert. Zunächst werden mit Cyclohexan die Nebenprodukte eluiert, anschließend wird mit einem Gemisch Cyclohexan/Diethylether (20:1) das Produkt eluiert. Man erhält 1.78 g (54% d. Th.) des Produkts als Öl.

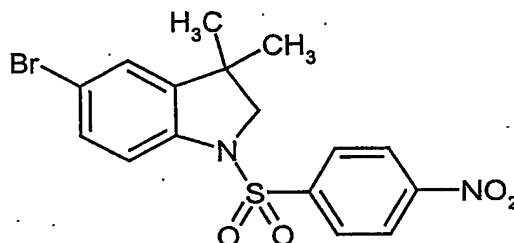
R_f (Petrolether/Ethylacetat 5:1) = 0.47

MS (ESIpos): $m/z = 226 [M+H]^+$

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.20$ (s, 6H), 3.18 (d, 2H), 5.66 (breites s, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H).

Stufe b):

5-Brom-3,3-dimethyl-1-(4-nitrophenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol



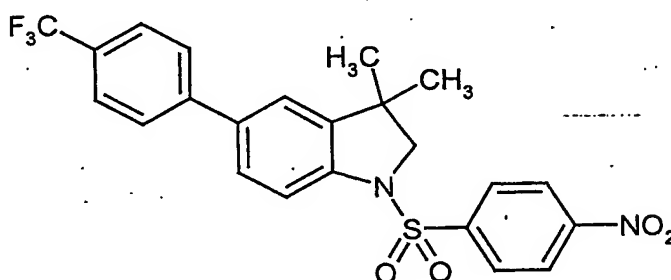
17 g (75.18 mmol) des Bromindolins aus Stufe a), 5.22 g (150.37 mmol) Triethylamin und 0.46 g (3.76 mmol) DMAP werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und auf 5-10°C abgekühlt. Man tropft eine Lösung von 17.5 g (78.94 mmol) 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid in 150 ml Dichlormethan zu und rührt bei RT für 16 h. Es wird jeweils einmal mit 2 M Salzsäure, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 31 g (98 % d. Th.) des Produkts als gelben Feststoff.

MS (CI): $m/z = 430 [M+NH_4]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.32 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.13 (s, 6H).

Stufe c):

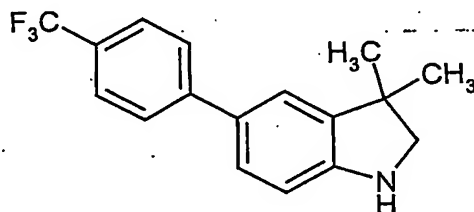
5 3,3-Dimethyl-1-(4-nitrophenylsulfonyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol



10 31 g (75.38 mmol) des geschützten Bromindolins aus Stufe b), 21.47 g (113.06 mmol) 4-(Trifluormethyl)phenylboronsäure und 15.63 g (113.06 mmol) Kaliumcarbonat werden in 500 ml Toluol suspendiert. Es wird für 30 min Argon durch die Lösung geleitet und danach 1.74 g (1.51 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben. Man erhitzt für 16 h unter Rückfluß, kühlt dann ab und filtriert über eine ca. 1000 ml-Säule mit Kieselgel 60. Man eluiert erst mit ca. 15 1.5 l Cyclohexan und danach mit ca. 2 l Dichlormethan. Die Dichlormethan-Phase wird eingengt. Man erhält 30 g (84 % d.Th.) des Produkts als gelben Feststoff.

MS (EI): m/z = 475.9 $[\text{M}]^+$

20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.32 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.21 (s, 6H).

Stufe d):3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol

5

68 g (142.72 mmol) des Indolin-Derivats aus Stufe c) werden zusammen mit 25.12 g (0.628 mol) Natriumhydroxid in 300 ml DMF bei RT vorgelegt. 28.92 g (0.314 mol) Thioessigsäure werden zügig zugetropft und die Reaktionsmischung für 5 h auf 45°C erwärmt. Man gibt 1000 ml Essigsäureethylester zu und wäscht zweimal mit Soda-

10

lösung und einmal mit gesättigter Kochsalz-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel 60 (1 kg) mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (7:1) als Laufmittel filtriert. Man erhält 27.1 g (61 % d. Th.) des Produkts als hellgelb gefärbten Feststoff.

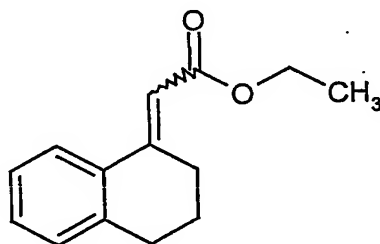
MS (EI): $m/z = 292.1$ $[M]^+$

15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62$ (s, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 3.39 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).

Stufe e):Ethyl 3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalinylden-ethanoat

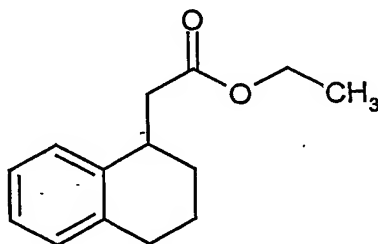
20



5 In einem 100 ml-Rundkolben werden 13 g (40.22 mmol) Natriumethanolat vorgelegt und 6.7 ml (33.5 mmol) Triethylphosphonoacetat zugetropft. Es werden 10 ml wasserfreies Ethanol zugegeben und nach 5 min Rühren langsam 5 g (33.5 mmol) 1-Tetralon innerhalb von 10 min zugetropft. Man erhitzt die dunkelbraune Lösung unter Rückfluß für 18 h. Das Lösungsmittel wird vollständig entfernt und der Rückstand über Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 30+1 → 7+1). Das so erhaltene Produkt (Gemisch der *E/Z*-Isomeren), das noch leicht mit 1-Tetralon verunreinigt ist, wird ohne weitere Reinigung auf die unten beschriebene Weise hydriert.

Stufe f):

Ethyl 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinylacetat



15

4.2 g (19.4 mmol) des ungesättigten Esters aus Stufe e) werden in 300 ml Ethanol gelöst, 2 g Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) zugegeben und für 4 h bei 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum fraktioniert destilliert und die Fraktionen mittels GC-MS analysiert. Die Fraktion, die bei 160-170°C und ca. 1 mbar übergeht, enthält zu 99 % das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 0.7 g (17 % d. Th.)

GC-MS (CI): $m/z = 219$ $[M+H]^+$

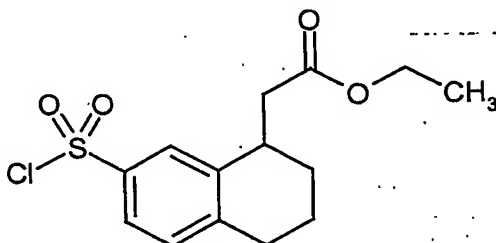
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.18\text{--}6.99$ (m, 4H), 4.09 (q, 2H), 3.20 (m, 1H),

25

2.75-2.65 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 2H), 1.85-1.54 (m, 4H), 1.89 (t, 3H).

Stufe g):

Ethyl [7-(chlorsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinyl]acetat



393 mg (1.787 mmol) des Tetrahydronaphthalin-Derivats aus Stufe f) werden in 13 ml Trichlormethan bei 0°C vorgelegt und 831 mg (7.13 mmol) Chlorsulfonsäure zugetropft. Man rührt 3 h bei RT, gibt dann Eis zu und extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

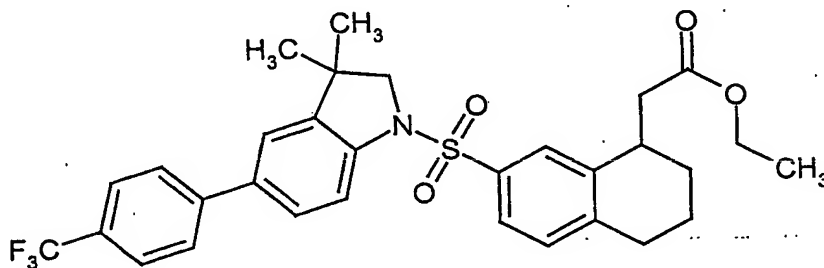
Ausbeute: 292 mg (52 % d. Th.)

MS (DCI, NH₃): m/z = 333 [M+NH₃+NH₄]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.14 (q, 2H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.89-2.48 (m, 4H), 1.90-1.65 (m, 4H), 1.24 (t, 3H).

Stufe h):

Ethyl [7-({3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinyl]acetat



94 mg (0.324 mmol) des Indolin-Derivats aus Stufe d) werden in 3 ml Dichlormethan vorgelegt. Es werden 0.052 ml (0.65 mmol) Triethylamin und 4 mg (0.032 mmol) DMAP zugegeben. Bei RT tropft man eine Lösung von 113 mg (0.357 mmol) des Sulfonylchlorids aus Stufe g) in 2 ml Dichlormethan langsam zu und rührt 5 h bei RT. Das Lösungsmittel wird vollständig entfernt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird als gelber Feststoff isoliert.

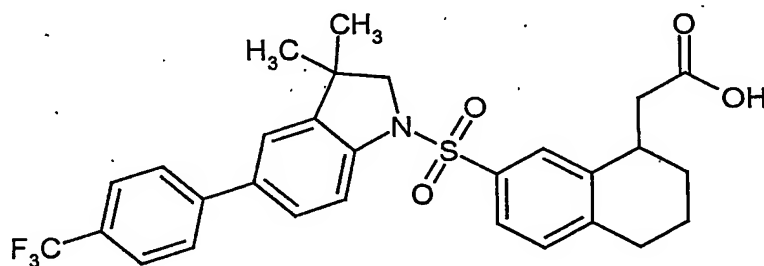
Ausbeute: 129 mg (63 % d. Th.)

MS (DCI, NH₃): m/z = 589 [M+NH₄]⁺

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (d, 1H), 7.66-7.61 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.68 (q, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 2H), 1.93-1.62 (m, 4H), 1.24 (t, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

Stufe i):

[7-(3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalinyl]essigsäure



100 mg (0.175 mmol) des Esterderivats aus Stufe h) werden in 1 ml THF und 1 ml Methanol gelöst und dann eine Lösung von 8.4 mg (0.35 mmol) Lithiumhydroxid in 0.4 ml Wasser zugegeben. Man rührt bei 50°C für 1 h und stellt dann die abgekühlte Lösung mit 1 M Salzsäure auf pH 5 ein. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel vollständig. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 45 mg (38 % d. Th.)

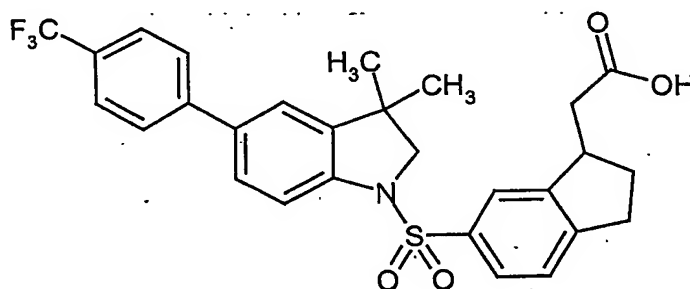
MS (DCI, NH₃): m/z = 561 [M+NH₄]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.27 (breites s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.61-7.50 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.73 (dd, 2H), 2.57-2.34 (m, 2H), 1.88-1.53 (m, 4H), 1.15 (s, 6H).

5

Beispiel 2

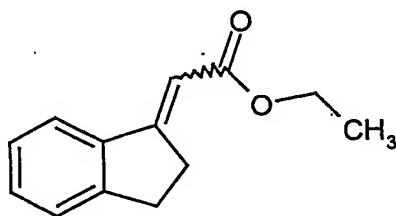
[6-(3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]essigsäure



10

Stufe a):

Ethyl 2,3-dihydro-1H-inden-1-yliden-ethanoat



15

20

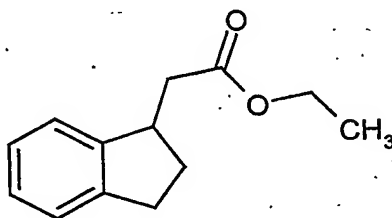
In einem 100 ml-Rundkolben werden 19.9 g (88.9 mmol) Triethylphosphonoacetat in 30 ml THF vorgelegt und portionsweise 3.9 g (97.9 mmol) Natriumhydrid (60%-ig in Mineralöl) zugegeben. Dabei soll die Temperatur nicht über 30°C steigen. Nach erfolgter Zugabe wird für 10 min gerührt und dann 4 g (29.7 mmol) 1-Indanon zugegeben. Man erhitzt die Lösung unter Rückfluß für 18 h. Nach dem Abkühlen wird Wasser zugegeben und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und dann

über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethyl-ester 1+0 → 10+1). Man erhält 5.53 g (70 % d. Th.) des Produktes (als Gemisch der *E/Z*-Isomeren), das laut GC-MS ca. 76 % rein ist.

5 MS (DCI, NH_3): $m/z = 220$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Stufe b):

Ethyl 2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylacetat



10

Analog der Vorschrift zu Beispiel 1, Stufe f) werden 1.88 g (9.34 mmol) des ungesättigten Esters aus Stufe a) in Gegenwart von 10%-igem Palladium auf Aktivkohle hydriert.

15 Ausbeute: 1.84 g (90 % d. Th.)

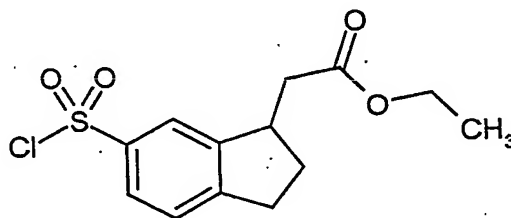
GC-MS (CI): $m/z = 222$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35\text{--}7.09$ (m, 4H), 4.18 (q, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.0-2.70 (m, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 1H), 1.28 (t, 3H).

20

Stufe c):

Ethyl [6-(chlorsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]acetat



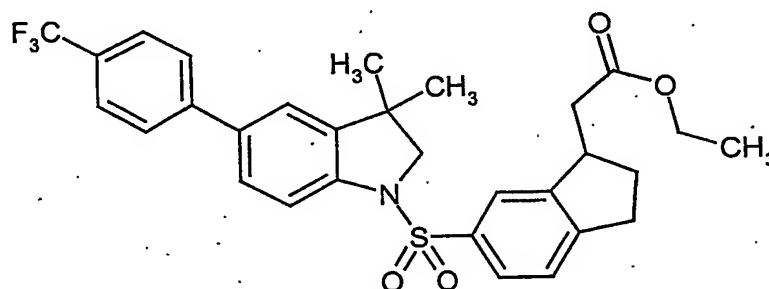
1.4 g (12.24 mmol) Chlorsulfonsäure werden in 15 ml Chloroform vorgelegt und auf 70°C erwärmt. Man tropft bei dieser Temperatur eine Lösung von 500 mg (2.45 mmol) des Indan-Derivats aus Stufe b) zu und rührt für 30 min. Nach dem Abkühlen wird Wasser zugegeben und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung zur Sulfonamidbildung eingesetzt.

Ausbeute: 437 mg (59 % d. Th.)

MS (DCI, NH₃): m/z = 320 [M+NH₄]⁺.

Stufe d):

Ethyl [6-(3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]acetat



In 2 ml wasserfreiem Dichlormethan werden bei RT 44 mg (0.15 mmol) des Indolin-Derivats aus Beispiel 1, Stufe d) gelöst und 0.024 ml (0.3 mmol) Triethylamin und 1.8 mg (0.015 mmol) DMAP zugegeben. Eine Lösung von 50 mg (0.165 mmol) des Sulfonylchlorids aus Stufe c) in 2 ml Dichlormethan wird zugetropft und 24 h bei RT gerührt. Es wird Wasser und Essigsäureethylester zugegeben und die wässrige Phase noch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 17 mg (20 % d. Th.)

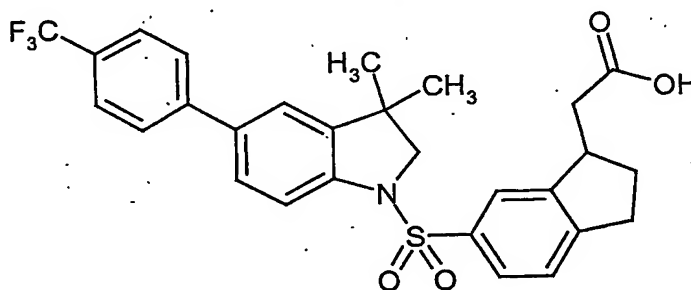
MS (ESIpos): m/z = 558 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.73-7.59 (m, 7H), 7.44 (d, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.02-2.82 (m, 2H), 2.70 (dd, 1H), 2.45-2.33 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

5

Stufe e):

[6-({3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl} sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]essigsäure



10

16 mg (0.029 mmol) des Esterderivats aus Stufe d) werden in 0.5 ml THF und 0.5 ml Methanol gelöst und dann eine Lösung von 2 mg (0.08 mmol) Lithiumhydroxid in 0.1 ml Wasser zugegeben. Man rührt bei 50°C für 1 h und stellt dann die abgekühlte Lösung mit 1 M Salzsäure auf pH 5 ein. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel vollständig.

15

Ausbeute: 14 mg (91 % d. Th.)

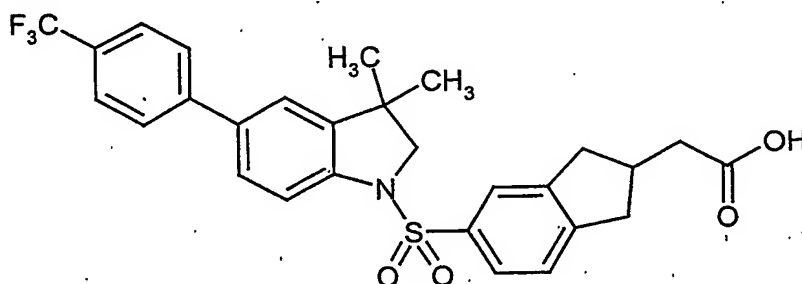
MS (DCI, NH_3): m/z = 547 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.74-7.57 (m, 7H), 7.45 (dd, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.0-2.88 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 2.52-2.40 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

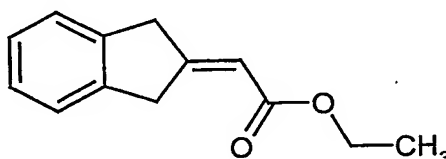
20

Beispiel 3

[5-(3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)-sulfonyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]essigsäure

**Stufe a):**

Ethyl 1,3-dihydro-2*H*-inden-2-ylidenacetat



In einem 100 ml-Rundkolben werden 31.2 g (136.2 mmol) Triethylphosphonoacetat in 225 ml THF vorgelegt und portionsweise 5.99 g (149.8 mmol) Natriumhydrid (60%-ig in Mineralöl) zugegeben. Dabei soll die Temperatur nicht über 30°C steigen.

Nach erfolgter Zugabe wird für 10 min gerührt und dann 6 g (45.4 mmol) 2-Indanon zugegeben. Man erhitzt die Lösung unter Rückfluß für 18 h. Nach dem Abkühlen wird Wasser zugegeben und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10+1).

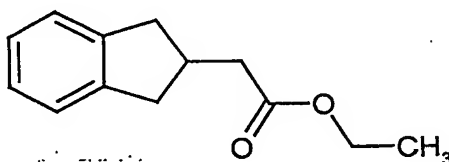
Ausbeute: 2.83 g (24 % d. Th.)

MS (EIpos): $m/z = 202 [M]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.14 (dt, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.28 (t, 3H).

Stufe b):

5 Ethyl 2,3-dihydro-1*H*-inden-2-ylacetat



10 Analog der Vorschrift zu Beispiel 1, Stufe f) werden 2.83 g (14 mmol) des ungesättigten Esters aus Stufe a) in Gegenwart von 10%-igem Palladium auf Aktivkohle hydriert.

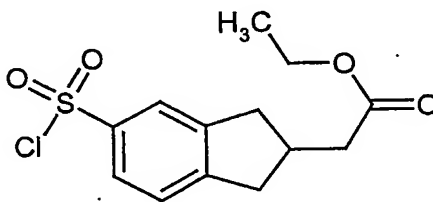
Ausbeute: 2.66 g (93 % d. Th.)

MS (EIpos): m/z = 204 $[\text{M}]^+$

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.22-7.09 (m, 4H), 4.15 (q, 2H), 3.13 (dd, 2H), 2.89 (quin, 1H), 2.65 (dd, 2H), 2.48 (d, 2H), 1.27 (t, 3H).

Stufe c):

Ethyl [5-(chlorsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]acetat



20

2.65 g (12.97 mmol) des Indan-Derivats aus Stufe b) werden bei 0°C in Trichlormethan vorgelegt und 15.12 g (0.137 mol) Chlorsulfonsäure langsam zugetropft. Man rührt für 2 h bei RT und gießt das Reaktionsgemisch auf Eis. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester und trocknet die vereinigten organischen Phasen

25

über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung zur Sulfonamidbildung eingesetzt.

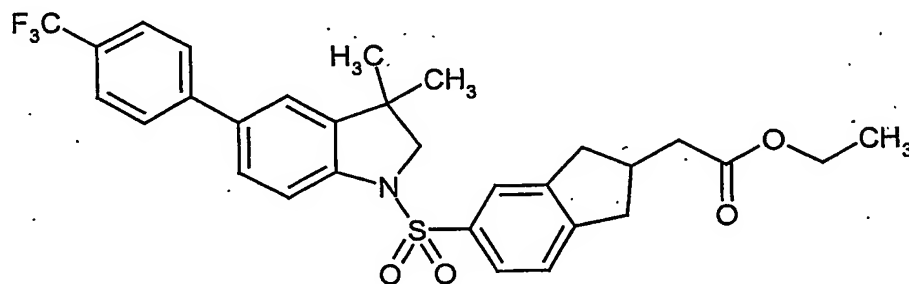
Ausbeute: 3.56 g (55 % d. Th.)

MS (DCI, NH_3): $m/z = 320$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.22\text{--}7.09$ (m, 3H), 4.15 (q, 2H), 3.13 (dd, 2H), 2.89 (quin, 1H), 2.65 (dd, 2H), 2.48 (d, 2H), 1.27 (t, 3H).

Stufe d):

Ethyl [5-({3,3-dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]acetat



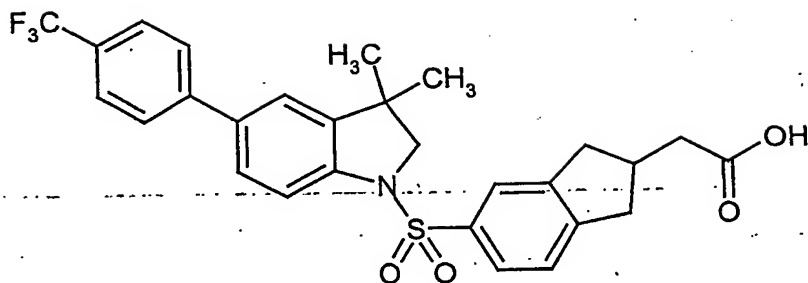
15 Analog der Vorschrift zu Beispiel 2, Stufe d) werden aus 150 mg (0.515 mmol) des Indolin-Derivats aus Beispiel 1, Stufe d) durch Umsetzung mit 311 mg (1.03 mmol) des Sulfonylchlorids aus Stufe c) 120 mg (40 % d. Th.) der Titelverbindung hergestellt.

MS (DCI, NH_3): $m/z = 575$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.72\text{--}7.58$ (m, 7H), 7.43 (dd, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.15 (dd, 2H), 2.90 (quin, 1H), 2.66 (dd, 2H), 2.45 (d, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (t, 3H).

Stufe e):

25 [5-({3,3-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]essigsäure



100 mg (0.179 mmol) des Esterderivats aus Stufe d) werden in 5 ml THF und 5 ml Methanol gelöst und dann eine Lösung von 9 mg (0.359 mmol) Lithiumhydroxid in 1 ml Wasser zugegeben. Man rührt bei 50°C für 16 h und stellt dann die abgekühlte Lösung mit 2 M Salzsäure auf pH 5 ein. Man entfernt das Lösungsmittel vollständig und reinigt den Rückstand über präparative HPLC.

Ausbeute: 90 mg (95 % d. Th.)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.06 (breites s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.66-7.52 (m, 4H), 7.39 (d, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.77-2.59 (m, 3H), 2.37 (d, 2H), 1.99 (s, 6H).

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Beispiel A

Zellulärer Transaktivierungs-Assay:

5

Testprinzip:

Ein zellulärer Assay wird eingesetzt zur Identifizierung von Aktivatoren des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors delta (PPAR-delta).

15

Da Säugetierzellen verschiedene endogene nukleäre Rezeptoren enthalten, die eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse komplizieren könnten, wird ein etabliertes Chimärensysteem eingesetzt, in dem die Liganden-Bindungsdomäne des humanen PPAR δ -Rezeptors an die DNA-Bindungsdomäne des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 fusioniert wird. Die so entstehende GAL4-PPAR δ -Chimäre wird in CHO-Zellen mit einem Reporterkonstrukt co-transfiziert und stabil exprimiert.

Klonierung:

20

Das GAL4-PPAR δ -Expressions-Konstrukt enthält die Ligandenbindungsdomäne von PPAR δ (Aminosäuren 414-1326), welche PCR-amplifiziert wird und in den Vektor pcDNA3.1 hineinkloniert wird. Dieser Vektor enthält bereits die GAL4-DNA-Bindungsdomäne (Aminosäuren 1-147) des Vektors pFC2-dbd (Stratagene). Das Reporterkonstrukt, welches fünf Kopien der GAL4-Bindestelle, vorgeschaltet vor einem Thymidinkinasepromoter enthält, führt zur Expression der Firefly-Luciferase (*Photinus pyralis*) nach Aktivierung und Bindung von GAL4-PPAR δ .

25

Transaktivierungs-Assay (Luciferase-Reporter):

30

CHO (chinese hamster ovary)-Zellen werden in CHO-A-SFM-Medium (GIBCO), supplementiert mit 2.5% fötalem Kälberserum und 1% Penicillin/Streptomycin (GIBCO), mit einer Zelldichte von 2×10^3 Zellen pro well in einer 384 well-Platte (Greiner) ausgesät. Nach Kultivierung über 48 h bei 37°C werden die Zellen stimuliert. Dazu werden die zu prüfenden Substanzen in oben genanntem Medium

aufgenommen und zu den Zellen dazu gegeben. Nach einer Stimulationszeit von 24 Stunden wird die Luciferaseaktivität mit Hilfe einer Videokamera gemessen. Die gemessenen relativen Lichteinheiten ergeben in Abhängigkeit von der Substanzkonzentration eine sigmoide Stimulationskurve. Die Berechnung der EC_{50} -Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02).

Die Ausführungsbeispiele 1-3 zeigen in diesem Test EC_{50} -Werte in einem Bereich von 10 bis 100 nM.

Beispiel B

Testbeschreibungen zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das HDL-Cholesterin (HDL-C) im Serum von transgenen Mäusen, die mit dem humanen ApoA1-Gen (hApoA1) transfiziert sind, erhöhen bzw. das metabolische Syndrom von adipösen ob,ob-Mäusen beeinflussen und deren Blutglucosekonzentration senken:

Die Substanzen, die auf ihre HDL-C erhöhende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen transgenen hApoA1-Mäusen oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel $n = 7-10$, zugeordnet. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zweck werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0.9 %) im Verhältnis 1+1+8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0.9 %) im Verhältnis 2+8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung von ApoA1, Serumcholesterin, HDL-C und Serumtriglyceriden (TG) Blut durch Punktion des

5 retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, d.h. am 8. Tag nach Behandlungsbeginn, wird jedem Tier zur Bestimmung der gleichen Parameter erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert, und nach Gewinnung des Serums werden Cholesterin und TG photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5060 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit handelsüblichen Enzymtests (Boehringer Mannheim, Mannheim).

10 Zur Bestimmung des HDL-C wird die nicht-HDL-C-Fraktion mit 20% PEG 8000 in 0.2 M Glycinpuffer pH 10 gefällt. Aus dem Überstand wird das Cholesterin in einer 96er-Lochplatte mit handelsüblichem Reagenz (Ecoline 25, Merck, Darmstadt) UV-photometrisch bestimmt (BIO-TEK Instruments, USA).

15 Das humane Maus-ApoA1 wird mit einer Sandwich-ELISA-Methode unter Verwendung eines polyklonalen antihuman-ApoA1- und eines monoklonalen antihuman-ApoA1-Antikörpers (Biodesign International, USA) bestimmt. Die Quantifizierung erfolgt UV-photometrisch (BIO-TEK Instruments, USA) mit Peroxidase-gekoppelten anti-Maus-IGG-Antikörper (KPL, USA) und Peroxidase-substrat (KPL, USA).

20 Die Wirkung der Testsubstanzen auf die HDL-C - Konzentration wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller HDL-C-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

25 Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

30

Substanzen, die das HDL-C der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0.05$) um mindestens 15% erhöhen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

- 5 Um Substanzen auf ihre Beeinflussung eines metabolischen Syndroms prüfen zu können, werden Tiere mit einer Insulinresistenz und erhöhten Blutglucosespiegeln verwendet. Dazu werden C57Bl/6J Lep ^{ob} - Mäuse nach dem gleichen Protokoll behandelt wie die transgenen ApoA1-Mäuse. Die Serumlipide werden wie oben beschrieben bestimmt. Zusätzlich wird bei diesen Tieren Serumglucose als Parameter für die Blutglucose bestimmt. Die Serumglucose wird enzymatisch an einem EPOS Analyzer 5060 (s. oben) mit handelsüblichen Enzymtests (Boehringer Mannheim) bestimmt.

- 15 Eine Blutglucose-senkende Wirkung der Testsubstanzen wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme eines Tieres (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme des gleichen Tieres (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Serumglucose-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

- 20 Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

- 25 Substanzen, die die Serumglucosekonzentration der behandelten Tiere, verglichen mit der der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0.05$) um mindestens 10% senken, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

5

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

500 mg der Verbindung von Beispiel 1, 2,5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

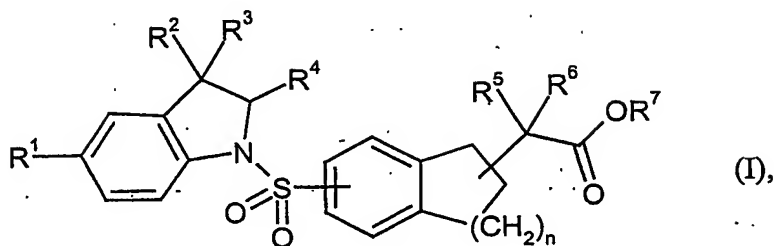
Herstellung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

15

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C_1-C_6) -Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, (C_1-C_6) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Amino, (C_1-C_6) -Acylamino, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylamino substituiert sein können,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

R^4 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl steht,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen,

R^7 für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

und

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R^1 für Phenyl steht, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methylsulfonyl, Acetyl, Propionyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Amino, Acetyl-amino, Mono- und Di- (C_1-C_4) -alkylamino substituiert sein kann,

R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

R^7 für Wasserstoff steht,

und

n für die Zahl 1 oder 2 steht.

5

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

R^1 für Phenyl steht, das ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

R^2 für Methyl steht,

R^3 für Methyl steht,

15

oder

R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften Cyclopentan- oder Cyclohexan-Ring bilden,

20

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^5 und R^6 jeweils für Wasserstoff stehen,

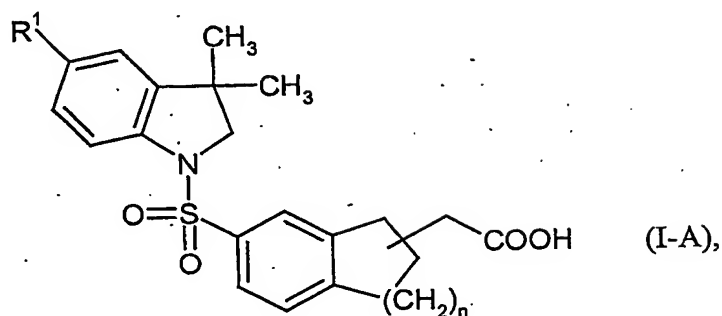
R^7 für Wasserstoff steht,

25

und

n für die Zahl 1 oder 2 steht.

4. Verbindungen der Formel (I-A)



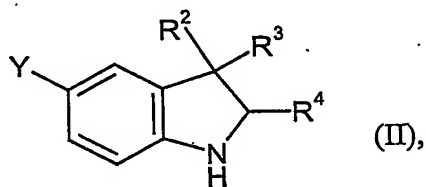
in welcher

R^1 für Phenyl steht, das durch Fluor, Chlor oder Trifluormethyl substituiert ist,

und

n für die Zahl 1 oder 2 steht.

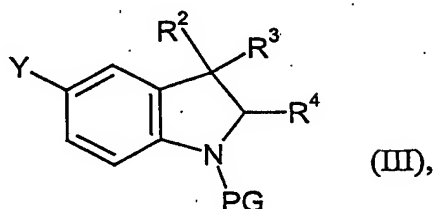
5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



in welcher R^2 , R^3 und R^4 jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

Y für Chlor oder Brom steht,

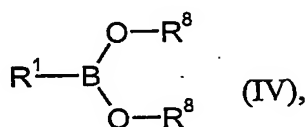
zunächst nach literaturüblichen Methoden in Verbindungen der Formel (III)



in welcher Y, R², R³ und R⁴ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

PG für eine geeignete Amino-Schutzgruppe, vorzugsweise für 4-Nitrophenylsulfonyl steht,

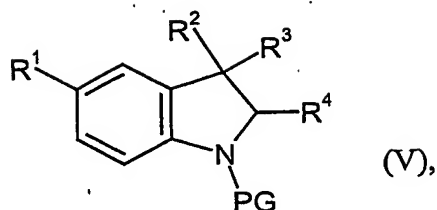
überführt, diese dann in einer Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der Formel (IV)



in welcher R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

R⁸ für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine CH₂CH₂- oder C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-Brücke bilden,

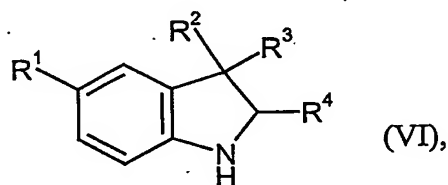
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base zu Verbindungen der Formel (V)



in welcher PG, R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5

umsetzt, anschließend nach literaturüblichen Methoden die Schutzgruppe PG zu Verbindungen der Formel (VI)

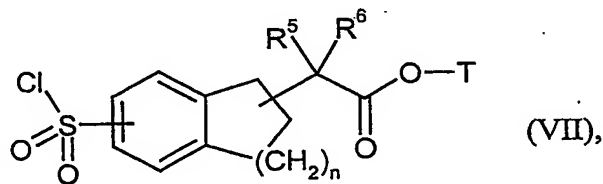


10

in welcher R¹, R², R³ und R⁴ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15

wieder entfernt, dann mit einer Verbindung der Formel (VII)

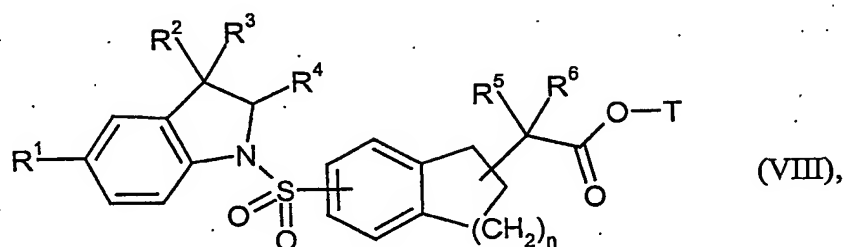


in welcher R⁵, R⁶ und n jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

20

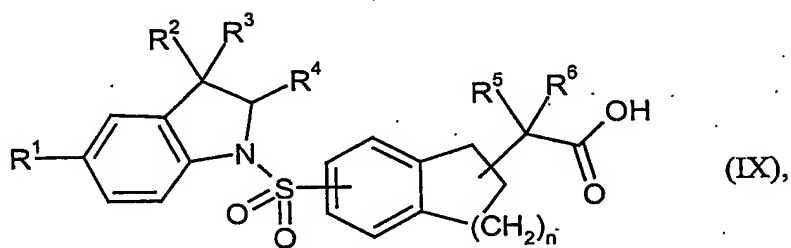
T für Benzyl oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base in Verbindungen der Formel (VIII)



in welcher n, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, die Verbindungen der Formel (VIII) dann mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu den entsprechenden Carbonsäuren der Formel (IX)



in welcher n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, gegebenenfalls diese Carbonsäuren (IX) nach bekannten Methoden zur Veresterung weiter zu Verbindungen der Formel (I) modifiziert,

und die resultierenden Verbindungen der Formel (IX) bzw. (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

- 5 6. Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.
7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, und inerte, nichttoxische, pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe, Hilfsmittel, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A) und Arzneimittel, die in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, zur Vorbeugung vor und Behandlung von Krankheiten.
- 15
9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 20 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung von Stroke, Arteriosklerose, koronaren Herzkrankheiten und Dyslipidämie, zur Myokardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting.
- 25
11. Verfahren zu Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, auf Lebewesen einwirken lässt.

Bicyclische Indolinsulfonamid-Derivate

Zusammenfassung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue bicyclische Indolinsulfonamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als potente PPAR-delta aktivierende Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose und koronaren Herzkrankheiten.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.